

PCT

世界知的所有権機関

国際事務局



特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 56 A61K 9/06	A1	(11) 国際公開番号 WO 95/15152 (43) 国際公開日 1995年6月8日 (08.06.95)
(21) 国際出願番号 PCT/JP94/02015 (22) 国際出願日 1994年11月30日 (30. 11. 94) (30) 優先権データ 特願平5/329684 1993年11月30日 (30. 11. 93) JP (71) 出願人 : および (72) 発明者 萩田善一 (OGITA, Zenichi) (JP/JP) 〒930 富山県富山市赤江町7番25 Toyama, (JP) (74) 代理人 弁理士 西澤利夫 (NISHIZAWA, Toshio) 〒150 東京都渋谷区宇田川町37-10 麻仁ビル6階 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AU, CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書		
(54) Title : EXTERNAL PREPARATION (54) 発明の名称 外用剤 (57) Abstract An external preparation which is excellent in the adhesion to and residence in the living organism and can be improved in suspension stability. The preparation comprises an aqueous solution of a temperature-sensitive polymer and a water-soluble or insoluble drug for external use. It is sol at a temperature below that of the living organism but turns into gel at the surface temperature of the same. The gel is water-insoluble and the sol-gel conversion is reversible.		

(57) 要約

生体への付着・滞留性に優れ、懸濁状態のものにあってはその安定性をも向上させることのできる外用剤を提供する。

すなわち、この外用剤は、温度感受性ポリマーの水溶液と、水溶性または非水溶性の外用薬剤とが配合されており、生体温度より低温においてゾル状態にあり、生体表面の温度でゲル状態となり、ゲル状態では水に溶解せず、かつ、ゾル-ゲル転移が可逆的である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM	アルメニア	ES	スペイン	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SD	スーダン
AU	オーストラリア	FR	フランス	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	GB	イギリス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BF	ブルキナ・ファソ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SI	スロベニア
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	MC	モナコ	SK	スロバキア共和国
BJ	ベナン	GN	ギニア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BR	ブラジル	GU	ギニアビサウ	MG	マダガスカル	SD	スーダン
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MN	モンゴル	TG	トーゴ
CA	カナダ	IT	イタリア	MR	モロッコ	TH	タイ
CF	中央アフリカ共和国	JP	日本	MW	マラウイ	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴ	KE	ケニア	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	KR	韓国	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CI	コート・ジボアール	KZ	カザフスタン	NL	オランダ	US	アメリカ合衆国
CN	中国	LI	リヒテンシュタイン	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン共和国
CZ	チェコ共和国			NZ	ニュージーランド	VN	ベトナム
DE	ドイツ			PL	ポーランド		
DK	デンマーク			PT	ポルトガル		

明 細 書

外 用 剤

技術分野

この発明は注入、含嗽、湿布、噴霧、塗布、清拭、消毒、点眼、点耳、点鼻等の外用に供する外用剤に関するもので、さらに詳しくは使用時の付着と滞留性を著しく向上させることのできる外用剤に関する。

背景技術

従来より、薬剤を水、エタノールや油類等の溶媒で溶解（水もしくはエタノール抽出溶解も含む）、あるいは懸濁させて外用に供するものとした液状の製剤、例えば注入、含嗽、湿布、噴霧、塗布、清拭、消毒、点眼、点耳、点鼻薬剤等が知られている。

これらの従来の外用剤では、粘度を高め、生体表面上への付着、及び滞留性を向上させることを目的として、例えばハチミツ、グリセリン、アラビアゴム、トラガントゴム、アルギン酸ナトリウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム（CMCナトリウム）、ゼラチン、コンドロイチン硫酸等の高分子化合物が添加されていた。

しかしながら、従来の外用剤の場合には、生体表面への付着性、あるいは滞留性を向上させるために、上記の高分

子化合物を添加しすぎると、それに伴い外用剤の粘度が著しく増加し、注入、含嗽、湿布、噴霧、塗布、清拭、消毒、点眼、点耳、点鼻等の処方による使用が著しく困難になるという重大な問題点があった。

そこで、この発明は、従来の外用剤の問題点である使用時の困難さ、生体表面への付着性と滞留性の低下という課題を解決し、容易に使用可能で、生体表面に対する付着性と滞留性を向上させることのできる、新しい外用剤を提供することを目的としている。

発明の開示

この発明は、上記の課題を解決するものとして、水溶液のゾルーゲル転移が可逆的な温度感受性ポリマーの水溶液と、水溶性または非水溶性の外用薬剤とが配合されている外用剤であって、生体温度より低温でゾル状態にあり、生体表面の温度でゲル状態となり、ゲル状態では水に溶解せず、かつ、ゾルーゲル転移が可逆的であることを特徴とする外用剤を提供する。

発明を実施するための最良の形態

この発明の上記の通りの外用剤の場合、外用薬剤そのものは任意であってよく、従来公知のものをはじめとして適宜なもの、すなわち、水溶性あるいは非水溶性、油溶性の各種のものが使用される。これらの外用薬剤は上記のポリマー水溶液に溶解または分散されている液状（ゾル）で使用されるが、あるいはゲル状の軟膏等として使用すること

もできる。

非水溶性の外用薬剤を用いる場合には、これらを非水溶性の媒体に含有させて配合させてもよい。この場合には、最小限度の分散助剤を添加してもよい。もちろん、この発明の外用剤には、発明の目的に沿う限りは、さらに適宜に添加成分を加えてもよい。

外用薬剤について例示すると、例えばアスピリン、サルフェナム酸、メフェナム酸、インドメタシン、トルメチン、イブプロフェン、ケトプロフェン、フェニルブタゾン等の非ステロイド系抗炎症剤、コルチゾン、デキサメタゾン等のステロイド系抗炎症剤、硝酸塩、ゲンタマイシン、ピロミド酸、オフロキサシン等の抗菌剤、各種のビタミン剤、抗ヒスタミン剤、さらにはナファゾリン、テトラヒドロゾリン等の血管収縮剤、クロラムフェニコール、塩化ベンザルコニウム、テトラサイクリン、その他の各種の経皮吸収性の処方剤等の各種の外用薬剤が使用される。

この発明の外用剤は、上記の通り、生体温度より低温でゾル状態にあり、生体表面の温度でゲル状態となり、ゲル状態では水に溶解せず、かつ、ゾル-ゲル転移が可逆的であることを特徴とし、このことにおいて、使用時の生体への付着、滞留性を向上させるものである。

つまり、生体表面に滴下付着または塗付すると、この発明の外用剤はゾル・ゲル転移によって瞬間的にゲル状態となって生体表面に安定に付着・滞留するとともに、生体温

度以下に冷却すれば、再度粘性の低いゾル状態となるので容易にこの発明の外用剤を除去することが可能となる。

このような特徴のある外用剤には、水溶液でのゾル-ゲル転移が可逆的な温度感受性ポリマーの水溶液が必須の成分として配合される。

この温度感受性ポリマーは、より具体的には、曇点を有する複数のブロックと、親水性ブロックとが結合したものとして提示することができる。

温度感受性ポリマーの曇点を有するブロックは、曇点より高い温度では水に不溶性になり、曇点より低い温度では水溶性に変化する部分である。

温度感受性ポリマー水溶液の熱可逆的ゾル-ゲル転移は、このブロック間の疎水結合の性質に起因し、即ち疎水結合は温度の上昇と共に強くなり、その変化が温度に対して可逆的であるという性質によるものである。

曇点を有するブロックが1分子内に複数個存在することは、温度感受性ポリマー水溶液がゾル-ゲル転移温度以上で水に不溶性のゲルを形成するために必須である。

曇点を有するブロックとしては、水に対する溶解度温度係数が負を示す高分子化合物であることが好ましく、より具体的にはポリプロピレンオキシド、プロピレンオキシドと他のアルキレンオキシドとの共重合体、ポリN-置換（メタ）アクリルアミド誘導体、N-置換（メタ）アクリルアミド誘導体と他の親水性または疎水性単量体との

共重合体、ポリビニルメチルエーテル、ポリビニルアルコール部分酢化物からなる群より選ばれる高分子化合物が好ましく、かつ曇点が 0°C より高く 37°C 以下であることが好ましい。

上記のN-置換（メタ）アクリルアミドと他の親水性または疎水性単量体との共重合体においては、親水性単量体と共重合すると生成物の曇点は上昇し、疎水性単量体と共重合すると生成物の曇点は下降する。

従って、これらの共重合すべき単量体を選択することによっても、所望の曇点（例えば 0°C より高く 37°C 以下の曇点）を有する高分子化合物を得ることができる。

曇点の測定は、例えば上記高分子化合物（曇点を有するブロック）の約1wt%の水溶液を冷却して透明な均一溶液とした後、徐々に昇温（昇温温度約 $1^{\circ}\text{C}/\text{min}$ ）して、該溶液がはじめて白濁する点を曇点とすることによって行うことが可能である。

温度感受性ポリマーを構成する親水性ブロックは、温度感受性ポリマー水溶液がゾル-ゲル転移温度以下で液体（ゾル）状態であるために必須であると同時に、ゾル-ゲル転移温度以上で曇点を有するブロック間での疎水結合が強すぎて、温度感受性ポリマーが凝集沈澱してしまうことを防止し、含水ゲルの状態を維持するために必須である。

親水性ブロックとしては、例えばメチルセルロース、デキストラン、ポリエチレンオキサイド、ポリビニルアルコ

ール、ポリN-ビニルピロリドン、ポリビニルピリジン、ポリアクリルアミド、ポリメタアクリルアミド、ポリN-メチルアクリルアミド、ポリヒドロキシメチルアクリレート、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、ポリビニルスルホン酸、ポリスチレンスルホン酸、及びそれらの塩等が好ましいが、ポリN, N-ジメチルアミノエチルメタクリレート、ポリN, N-ジエチルアミノエチルメタクリレート、ポリN, N-ジメチルアミノプロピルアクリルアミド、及びそれらの塩等であっても良い。

曇点を有するブロックと親水性ブロックの結合方法は特に制限されないが、例えば何ずれかのブロック中に重合性官能基（例えばアクリロイル基）を導入し、他方のブロックを与える単量体を共重合させることによって行なうことができるし、予め両者に反応活性な官能基（例えば水酸基、アミノ基、カルボキシル基、イソシアネート基等）を導入し、両者を化学反応により結合させることによって行なうこともできる。その際、親水性ブロック中には通常、反応活性な官能基を複数導入する。又曇点を有するブロックと親水性ブロックの結合物は、曇点を有するブロックを与える単量体と、親水性ブロックを与える単量体とのブロック共重合によって得ることも可能である。

例えば曇点を有するポリプロピレンオキシサイドと親水性ブロックの結合は、アニオン重合又はカチオン重合で、プロピレンオキシサイドと「他の水溶性高分子」を構成するモ

ノマー（例えばエチレンオキサイド）とを繰り返し逐次重合させることができるし、ポリプロピレンオキサイドと「他の水溶性高分子」（例えばポリエチレンオキサイド）が結合したブロック共重合体を得ることができる。

このようなブロック共重合体は、ポリプロピレンオキサイドの末端に重合性基（例えばアクリロイル基）を導入後、水溶性高分子を構成するモノマーを共重合させることによって得ることができる。

また、温度感受性ポリマーは、水溶性高分子中にポリプロピレンオキサイド末端の官能基（例えば水酸基）と結合反応し得る官能基を導入し、両者を反応させることによって得ることができるし、ポリプロピレンオキサイドとポリエチレンオキサイドが結合した商品名「ブルロニックF-127」（旭電化工業（株）製）のような材料を連結させることによって得ることができる。

曇点を有するブロックと親水性ブロックの組成、両ブロックの疎水性度、親水性度、及び／又はそれらの分子量を調整することによって、温度感受性ポリマー水溶液のゾル-ゲル転移温度、即ち本発明外用薬剤のゾル-ゲル転移温度を制御することができる。また外用液剤に添加される成分によってもゾル-ゲル転移温度の制御が可能であり、好適にはゾル-ゲル転移温度は0℃より高く37℃より低く制御される。

以上のような温度感受性ポリマーは、この発明において

水溶液として配合されるが、この場合の水溶液とは前記温度感受性ポリマーを含む水溶液で、さらに水と相溶する溶媒あるいは水可溶性物質を含んでも良い。例えば水と相溶する溶媒としてはエタノール、グリセリン、プロピレングリコールなどのアルコール類、アセトン等が例示される。

また、例えば水可溶性物質としては各種の塩類、水溶性高分子などが例示される。

また、前記の非水溶性外用薬剤の配合に使用することのできる非水溶性媒体は、水と非相溶の溶媒を意味しており、このようなものとしては、例えばヘキサン、流動パラフィンなどの炭化水素、植物油、ワックス、ワセリン、エーテル類、などが例示される。

また、懸濁助剤は、温度感受性ポリマー水溶液中の水不溶性医薬品もしくは該医薬品を含む非水溶性溶媒の懸濁性を高める作用を有する物質であり、例えば以下に記す各種界面活性剤が用いられるが特に非イオン性界面活性剤が好適に用いられる。

例えば、陰イオン性界面活性剤の例として、ドデシル硫酸ナトリウム等のアルキル硫酸塩、ポリオキシエチレンアルキルエーテル硫酸塩、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル硫酸塩、脂肪酸塩、アルキルスルホン酸塩、アルキルベンゼンスルホン酸塩、アルキルナフタレンスルホン酸塩、アルキルリン酸塩、ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸塩、ポリオキシエチレンアルキルフェニ

ルエーテルリン酸塩等を、陽イオン性界面活性剤の例として、ドデシルトリメチルアンモニウムクロライド等の第四級アンモニウム塩、第一～第三脂肪アミン塩等を、両イオン性界面活性剤の例として、N，N－ジメチル－N－ドデシル－N－カルボキシメチルアンモニウムベタイン等のベタイン類等を、非イオン性界面活性剤の例として、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル等のポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン多価アルコール脂肪酸部分エステル等を挙げるることができる。

この発明の外用剤については、その配合割合については特に限定はないが、上記の温度感受性ポリマーの使用によるこの発明の外用剤として特徴が阻害されない範囲とする。もちろん、外用剤としての処方上の薬剤使用量が適宜に調節されるべきことは多言を要しない。

外用薬剤の配合量については、たとえば一般的には、この発明の温度感受性ポリマー 100 重量部に対して 0.01～30 部程度の範囲において用いられる。

懸濁助剤を配合する場合には、その添加量は種類によって異なるものの、一般的には外用剤 100 重量部に対して 0.01～5 重量部、好ましくは 0.05～1 重量部程度とする。

なお、上記の外用剤は、液状で滴下付着、あるいは塗布

した時に、ゲル状態への変化によってその付着、滞留性を大きく向上させるという優れた効果を奏するものであるが、このような効果に加え、水不溶性外用薬剤、あるいはこのものを含有する非水溶性媒体を配合する外用剤にあっては、その懸濁安定性を著しく向上させるとの効果が特筆される。これは温度感受性ポリマー水溶液が生体表面でゲル化し懸濁する水不溶性薬剤もしくはこれを含有する非水溶性媒体の相互凝集を効果的に阻止することによるものである。

温度感受性ポリマーの有するこの効果は生体に対して為害作用を有し、また医薬品の効果に悪影響を及ぼす可能性がある界面活性剤などの懸濁助剤の使用量を著しく低減させることになる。

そこで以下、実施例を示し、さらに詳しくこの発明の外用剤について説明する。

参考例 1

ポリプロピレンオキサイドトリアミノ体（プロピレンオキサイド；分子量約 3 0 0 0、米国ジェファーソンケミカル社製：ジェファーミン T-3 0 0 0）1 0 g と両末端アミノ化ポリエチレンオキシド（分子量約 6 0 0 0、川研ファインケミカル（株）製）3 0 g をクロロホルム 9 0 0 m l に溶解し、トリレンジイソシアネート（コロネート T-6 5、日本ポリウレタン工業（株）製）1 . 4 g を加え室温で 3 時間反応させた。次いでイソプロピルアミン 1 0 g を加え、3 時間放置し、濃縮後、n-ヘキサン中に沈澱さ

せた。濾過後、沈澱物を真空乾燥して、30 g の高分子化合物 (P) を得た。

この高分子化合物は氷冷下、8 w t % の濃度で蒸留水に溶解した。また、この高分子化合物の水溶液をゆるやかに加温してゆくと、10 °C から徐々に粘度が上昇し、約 14 °C で固化し、ゲルとなった。

さらにまた、ゲルを冷却すると、10 °C で水溶液に戻った。しかしながら、25 °C でゲルを多量の蒸留水中に投入したが、溶解しなかった。

これらの変化は、可逆的に繰り返し観測された。

参考例 2

トリメチロールプロパン 1 モルに対し、エチレンオキシaid 160 モルをカチオン重合により付加して、ポリエチレンオキシaid トリオールを得た後、該ポリエチレンオキシaid トリオール 0.02 モルを蒸留水 1000 ml に溶解し、過マンガン酸カリウム 0.1 モルを加えて 25 °C で 60 分間酸化反応を行い、ポリエチレンオキシaid トリカルボキシル体とし、そのポリエチレンオキシaid トリカルボキシル体 10 g と、ポリプロピレンオキシaid ジアミノ体 (プロピレンオキシaid 平均重合度約 65、米国ジェファーソンケミカル社製：ジェファーミン D-4000) 10 g とを四塩化炭素 1000 ml に溶解し、ジシクロヘキシルカルボジイミド 1.2 g を加えて、沸点還流下に 6 時間反応させた。

反応液を冷却、濾過後、溶媒を減圧留去し、残さを真空乾燥して本発明に使用する高分子化合物を得た。

上記高分子化合物は氷冷下、8 w t % の濃度で蒸留水に溶解した。又その高分子化合物の水溶液をゆるやかに加温してゆくと、5 °C から徐々に粘度が上昇し、約 1 0 °C で固化し、ゲルとなった。

更にゲルを冷却すると、5 °C で水溶液に戻ったが、2 5 °C でゲルを多量の蒸留水中に投入したが、溶解しなかった。これらの変化は、可逆的に繰り返し観測された。

実施例 1

ホウ酸 1 0 g を 1 0 0 m l の熱湯に溶解し、室温に冷却後、2 5 m l のハッカ水を添加し、同時に上記参考例 1 で得られた温度感受性ポリマー (P) 2 5 g を添加した後、精製水を加えて、全量を 5 0 0 m l とした。

次いで上記の混合物を氷冷、攪拌下に、該高分子化合物を完全に溶解し、含嗽 (がんそう) 、洗口剤を作製した。

該含嗽、洗口剤のゾルーゲル転移温度を、流動性の変化により測定した結果、約 1 3 °C であった。

実施例 2

イソジンガーグル 1 0 0 m l 、ハッカ水 2 5 m l 、及び参考例 1 で得られた高分子化合物 (P) 2 5 g に精製水を加え、全量が 5 0 0 m l となるようにし、氷冷、攪拌下に、該高分子化合物を完全に溶解し、含嗽 (がんそう) 、洗口剤を作製した。

該含嗽、洗口剤のゾルーゲル転移温度を、流動性の変化により測定した結果、約 10 °C であった。

実施例 3

予め煮沸して溶存している二酸化炭素を除去した精製水 1000 ml に、酢酸鉛 10 g を溶解し、冷却後、析出してくる塩基性炭酸鉛を適量の酢酸を加えて溶解させた溶液に、参考例 1 で得られた高分子化合物 (P) 50 g を添加し、氷冷、攪拌下に完全に溶解し、湿布 (しっぷ) 剤を作製した。

該湿布剤のゾルーゲル転移温度を、流動性の変化により測定した結果、約 14 °C であった。

実施例 4

1.0 g の塩酸エフェドリン、0.5 g のクロロブタノール、5 g の参考例 1 で得られた高分子化合物 (P) を、100 ml の生理食塩水中に氷冷、攪拌下に完全に溶解し、点鼻液を作製した。

該点鼻液のゾルーゲル転移温度を、流動性の変化により測定した結果、約 12 °C であった。

実施例 5

1.0 g の炭酸水素ナトリウム、500 mg (力価) のクロラムフェニコール、1.5 g のホウ酸、0.023 g のパラオキシ安息香酸メチル、5 g の参考例 1 で得た高分子化合物 (P) に全量が 100 ml となるように、滅菌精製水を加えて、氷冷、攪拌下に完全に溶解し、点耳液を作

製した。

該点耳液のゾルーゲル転移温度を、流動性の変化により測定した結果、約 12 °C であった。

実施例 6

1. 0 g の硫酸アトロピン、0. 56 g の無水リン酸二水素ナトリウム、0. 28 g の無水リン酸水素ナトリウム、0. 36 g の塩化ナトリウム、5 g の参考例 1 で得られた高分子化合物 (P) に、全量が 100 ml となるように 5000 倍に希釈した塩化ベンザルコニウム水溶液を添加し、氷冷、攪拌下に完全に溶解し、点眼液を作製した。

該点眼液のゾルーゲル転移温度を、流動性の変化により測定した結果、約 11 °C であった。

実施例 7

19. 11 g のホウ酸を 1000 ml の精製水に溶解し、A 液を作製した。

12. 40 g のホウ酸、及び 100 g の参考例 1 で得られた高分子化合物 (P) を、1000 ml の精製水中に氷冷、攪拌下に完全に溶解し、B 液を作製した。

次に、A 液と B 液を氷冷、攪拌下に完全に混合し、コンタクトレンズ用洗眼液 (pH 8. 2) を作製した。

該コンタクトレンズ用洗眼液のゾルーゲル転移温度を、流動性の変化により測定した結果、約 13 °C であった。

実施例 8

参考例で得られた高分子化合物 (P) 3. 5 g に 70 m

1 の精製水を加え、4 °C の冷蔵庫内で高分子化合物 (P) を完全に溶解し、5 % 高分子化合物 (P) 溶液を作製した。一方、バシトラシン (5 万 USP 単位) を 30 ml の流動パラフィン (モレスコホワイト P-70、村松石油研究所製) で研和し、4 °C の冷蔵庫内で十分に冷却した。この流動パラフィンを、上記の 5 % 高分子化合物 (P) 溶液中にゆっくりと滴下し、溶液をスターラで攪拌して、流動パラフィンを P 溶液中に分散させ、oil in water 型懸濁液を作製した。これらの操作は 4 °C の冷蔵庫内で行った。この懸濁液のゾル-ゲル転移温度は約 14 °C であった。また、顕微鏡で、ゲル化した懸濁液を観察したところ、分散された流動パラフィンの粒径分布は、100 μ m から 1000 μ m で、平均は約 500 μ m であった。懸濁液中の流動パラフィン粒子は、界面活性剤を使用していないにもかかわらず、凝集することなく、長期間安定しており、懸濁液をゲル化した効果が認められた。こうして得た懸濁液は、化膿性皮膚炎、火傷、外傷の化膿防止用軟膏として用いることができた。塗布するとき約 14 °C 以下に冷却しておく、懸濁液はゾル状となり非常に塗布しやすく、また、皮膚に付着すると体温で懸濁液はゲルとなり、付着性が非常に良く、また、違和感もなく快適に使用することができた。

実施例 9

40 g の参考例で得られた高分子化合物 (P) に 800 ml の精製水を加え、4 °C の冷蔵庫内で高分子化合物

(P) を完全に溶解し、5 % 溶液を作製した。一方、テトラサイクリン 30 g を 200 ml の流動パラフィン（モレスコバイオレス U-8、村松石油研究所製）で研和し、4 °C の冷蔵庫内で十分に冷却した。この流動パラフィンを、上記の 5 % 高分子化合物（P）溶液中にゆっくりと滴下し、溶液をスターラで攪拌して、流動パラフィンを P 溶液中に分散させ、oil in water 型懸濁液を作製した。これらの操作は 4 °C の冷蔵庫内で行った。この懸濁液のゾルーゲル転移温度は約 14 °C であった。また、顕微鏡で、懸濁液を観察したところ、分散された流動パラフィンの粒径分布は、100 μ m から 1000 μ m で、平均は約 500 μ m であった。懸濁液中の流動パラフィン粒子は、界面活性剤を使用していないにもかかわらず、凝集することなく、長期間安定しており、懸濁液をゲル化した効果が認められた。こうして得た懸濁液は、口腔用軟膏として用いることができた。口腔内に塗布するとき約 14 °C 以下に冷却しておくとし、懸濁液はゾル状となるため、噴霧器を使用して口腔内に塗布することができ、また、口腔内に付着すると懸濁液は体温でゲルとなり、口腔内での付着性あるいは、滞留性が非常に良く、また、違和感もなく快適に使用することができた。

比較例 1

実施例 8 に示した懸濁液の 5 % 高分子化合物（P）を 2 % カルボキシメチルセルロース（CMC）におきかえて、

同様の操作をして同様の懸濁液を得た。顕微鏡で、この懸濁液を観察したところ、分散された流動パラフィンの粒径分布は、 $100\mu\text{m}$ から $1000\mu\text{m}$ で、平均は約 $500\mu\text{m}$ であった。懸濁液中の流動パラフィン粒子は、界面活性剤を使用していないので、そのまま放置しておくと、十数分で徐々に凝集し、最終的に完全に2相に分離してしまった。また、この懸濁液は粘度はかなり高いものの流動性があるため、皮膚に塗布すると、流れ落ちてしまい、滞留性が悪かった。

産業上の利用の可能性

この発明の外用剤には生体表面温度以上でゾルーゲル転移する性質の温度感受性ポリマー水溶液が配合されているので、冷暗所で溶液（ゾル状）を成し、生体表面温度（ $25\sim 35^{\circ}\text{C}$ ）で暖められると、直ちにゲル状に変化して付着滞留する。その結果、外用剤の使用が著しく容易になるし、生体表面に対する付着、滞留性が顕著に向上し、医薬品の効果持続性を著しく高めることができる。しかもゾルーゲル転移温度が 0°C より高く 37°C 以下であるため、生体表面に熱的損傷を与えることがない。

しかも、水不溶性医薬品もしくは該医薬品を含む非水溶性溶媒の懸濁安定性を著しく向上させる。

請求の範囲

1. 水溶液のゾルーゲル転移が可逆的な温度感受性ポリマーの水溶液と、水溶性または非水溶性の外用薬剤とが配合されている外用剤であって、生体温度より低温でゾル状態にあり、生体表面の温度でゲル状態となり、ゲル状態では水に溶解せず、かつ、ゾルーゲル転移が可逆的であることを特徴とする外用剤。

2. 外用薬剤が溶解または分散されている請求項1の外用剤。

3. 非水溶性の外用薬剤が非水溶性媒体に含有されて配合されている請求項1または2の外用剤。

4. 分散助剤が配合されている請求項1ないし3のいずれかの外用剤。

5. 温度感受性ポリマーが曇点を有する複数のブロックと、親水性ブロックとの結合体からなる請求項1ないし4のいずれかの外用剤。

6. 温度感受性ポリマーの曇点を有するブロックは、水に対する溶解温度係数が負を示す高分子からなる請求項5の外用剤。

7. 非水溶性媒体は、炭化水素類、植物油、ワックス、ワセリンまたはエーテル類である請求項3の外用剤。

8. 請求項1ないし7のいずれかの外用剤からなる含嗽・洗口剤。

9. 請求項 1 ないし 7 のいずれかの外用剤からなる湿布剤。

10. 請求項 1 ないし 7 のいずれかの外用剤からなる点鼻液剤。

11. 請求項 1 ないし 7 のいずれかの外用剤からなる点耳液剤。

12. 請求項 1 ないし 7 のいずれかの外用剤からなる点眼液剤。

13. 請求項 1 ないし 7 のいずれかの外用剤からなる洗眼液剤。

14. 請求項 1 ないし 7 のいずれかの外用剤からなる化膿防止軟膏。

15. 請求項 1 ないし 7 のいずれかの外用剤からなる口腔内軟膏。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/02015

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ A61K9/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ A61K9/00, 9/06-9/107, A61K47/30-47/38

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, A, 59-219217 (Merck & Co., Inc.), December 10, 1984 (10. 12. 84), Claims 1, 2, lines 3 to 12, lower left column, page 6, last line, upper left column to line 5, upper right column, page 7, line 14, lower left column, page 7 to line 12, upper left column, page 8, line 15, lower right column, page 8 to line 5, upper left column, page 9, &US, A, 4474751 & US, A, 4474753 & EP, A, 126684	1, 2, 4-6, 8-15
X	JP, A, 52-125619 (Flow Pharmaceutical Inc.), October 21, 1977 (21. 10. 77), Claim, lines 10 to 15, lower left column, page 2, line 1, lower right column, page 2 to line 2, upper left column, page 3, line 19, upper left column to line 7, upper right column, page 3, lines 2 to 3, lower left column, page 6 & US, A, 4100271 & US, A, 4188373	1, 2, 4-6, 12, 13

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

March 1, 1995 (01. 03. 95)

Date of mailing of the international search report

March 20, 1995 (20. 03. 95)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁹ A61K9/06

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁹ A61K9/00, 9/06-9/107,
A61K47/30-47/38

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, A, 59-219217 (メルク・エンド・カムパニー・インコーポレーテッド), 10. 12月. 1984 (10. 12. 84), 特許請求の範囲第1, 2項, 第6頁左下欄第3-12行, 第7頁左上欄末行-右上欄第5行, 第7頁左下欄第14行- 第8頁左上欄第12行, 第8頁右下欄第15行-第9頁 左上欄第5行 & US, A, 4474751 & US, A, 4474753 & EP, A, 126684	1, 2, 4-6, 8-15

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
(理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日
の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため
に引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規
性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性
がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

01.03.95

国際調査報告の発送日

20.03.95

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

後 藤 圭 次

④

4 C

7 3 2 9

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, A, 52-125619 (フロー・ファーマシューチカルズ・ インコーポレイテッド), 21. 10月. 1977 (21. 10. 77), 特許請求の範囲, 第2頁左下欄第10-15行, 第2頁 右下欄第1行-第3頁左上欄第2行, 第3頁左上欄第19行 -右上欄第7行, 第6頁左下欄第2-3行 & US, A, 4100271 & US, A, 4188373	1, 2, 4-6, 12, 13